

تأثیر داروی کابریگولین بر میزان آنزیم های کبدی و پروتئین های سرم در موش صحرایی نر

دکتر مختار مختاری^{۱*}، دکتر مهرداد شریعتی^{**}، ژاله آذرنوش^{***}

^{*}دانشیار فیزیولوژی - گروه زیست شناسی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، ایران. ^{**}استادیار زیست شناسی تکوینی - گروه زیست شناسی -

دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، ایران، ^{***}کارشناس ارشد علوم جانوری - گروه زیست شناسی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۱۰ تاریخ تایید: ۸۹/۳/۲۳

چکیده:

زمینه و هدف: به علت اهمیت نقش کبد در ارتباط با متابولیسم داروهای شیمیایی و سنتز پروتئین های پلاسما و استفاده زیاد از داروی کابریگولین در درمان بیماری هیپرپرولاکتینمیا، پارکینسون و برخی اختلالات دیگر این مطالعه با هدف بررسی اثر داروی کابریگولین بر غلظت پلاسمایی آنزیم های کبدی و پروتئین های سرم انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه های تجربی ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب مقادیر ۱، ۰/۵ و ۰/۱ (mg/kg) دارو را دریافت کردند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد فقط آب مقطر (حلال دارو) دریافت کرد. تجویز دارو به صورت زیر پوستی و به مدت ۱۴ روز انجام شد. بعد از پایان دوره آزمایش نمونه های خونی از کلیه گروه ها تهیه و آنزیم های کبدی شامل آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات ترانس آمیناز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، آلبومین و پروتئین توانال اندازه گیری شد. نتایج به دست آمده از آزمایشات بوسیله آنالیز آماری غیر پارامتری (K Independent Sample) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: بین گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو و گروه کنترل اختلاف معنی داری در میزان آنزیم های ALT و AST مشاهده نگردید. میزان آنزیم ALP در گروه های دریافت کننده مقادیر ۰/۵ و حداکثر یک میلی گرم بر کیلوگرم (۴۷۱±۲۸/۷ و ۴۷۴±۵۳/۰۶) نسبت به گروه کنترل (۵۵۱±۳۱/۶۴) کاهش معنی داری را نشان داد (P<۰/۰۵). میزان پروتئین تام نیز به دنبال دریافت مقادیر ۱ و ۰/۵ mg/kg، کابریگولین ۷/۷۰±۰/۰۹ و ۷/۷۱±۰/۱۱ بود که کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل (۸/۳۶±۰/۱۴) نشان داد (P<۰/۰۵). همچنین آلبومین در گروه های دریافت کننده مقادیر ۱ و ۰/۵ mg/kg و ۴/۶±۰/۰۲ و ۴/۶±۰/۰۵ بود و نسبت به گروه کنترل ۴/۷۱±۰/۰۸ کاهش معنی داری نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: عدم تغییرات معنی دار در سطح AST و ALT به عنوان شاخص های اصلی عملکرد کبدی می توان نتیجه گرفت داروی کابریگولین به عنوان یک آگونیست دوپامینی با مقادیر استفاده شده فاقد اثرات مخرب بر پارانشیم کبدی است، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

واژه های کلیدی: کابریگولین، آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز، آلکالین فسفاتاز، پروتئین، سرم.

مقدمه:

سطح سرمی پرولاکتین دارد. مطالعات نشان می دهد، کابریگولین توانایی اتصال انتخابی برای اتصال به گیرنده های نوع D2 دوپامین را دارد (۲). از این دارو در درمان بیماری هیپرپرولاکتینمیا و برخی اختلالات دیگر که به دنبال ابتلا به این بیماری ایجاد می شود

کابریگولین از مشتقات قارچ ارگوت (۱) با نام تجاری Dostinex و دارای فرمول شیمیایی $C_{26}H_{37}N_{5}O_2$ می باشد. این دارو با فعال کردن گیرنده های دوپامینی در سلول های لاکتوتروپ، توانایی انتخابی و مهار کنندگی طولانی مدت بر

^۱ نویسنده مسئول: کازرون- ۵ جاده کازرون- شیراز- دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون- گروه زیست شناسی- تلفن: ۰۷۲۱-۲۲۴۳۹۳۰

E-mail: mokhtar_mokhtary@yahoo.com

استفاده می گردد. هیپرپرولاکتینمیا در نتیجه آدنومای هیپوفیزی ایجاد می شود و میزان پرولاکتین سرمی افزایش می یابد (۴،۳). مطالعات نشان می دهد افزایش این هورمون می تواند اختلالات زیادی در مردها و زنها به دنبال داشته باشد (۵). پرولاکتین در زنها باعث تولید شیر می شود و میزان مناسبی از این هورمون در باروری مردان نیز نقش دارد. تحقیقات نشان می دهد مصرف کابریگولین در مقایسه با داروهای هم خانواده مثل بروموکریپتین بطور موثر و به صورت طولانی مدت سطح سرمی پرولاکتین و وزن تومورهای هیپوفیزی را کاهش می دهد (۶). از کابریگولین برای درمان اختلالات و بیماری های دیگری نظیر پارکینسون، آکرومگالی و سندرم نلسون استفاده می شود (۷) همچنین کابریگولین در درمان تومورهای ترشح کننده FSH نقش دارد. مطالعات محققان نشان می دهد سطح سرمی هورمون FSH بعد از درمان با کابریگولین به صورت معنی داری کاهش پیدا می کند (۸). همچنین مصرف این دارو باعث کاهش مشخصی در باروری می شود که با اندازه گیری شاخص هایی نظیر تعداد لانه گزینی در رحم و سنجش غلظت سرمی پروژسترون مشخص می گردد (۹). درمان با کابریگولین عملکرد گنادی را در ۶۶/۷ درصد مردان مبتلا به هایپرپرولاکتینمیا برمی گرداند و کیفیت کیسه منی را بعد از یک دوره درمان ۲۴ ماهه در این مردان نرمال می کند (۱۰). شواهد نشان می دهد کابریگولین دارای عوارض جانبی از جمله اختلال بر عملکرد ذهنی، اختلال در سیستم تنفسی فیروز ششی می باشد. همچنین نارسایی احتقانی قلبی ایجاد می کند (۱۱). تحقیقات انجام شده بر روی مناطق مختلفی از مغز نشان داده است که کابریگولین بر روی تغییرات بیوشیمیایی گلوکوتاتینون تاثیر گذار است و این پارامتر را در کورتکس فرونتال، استریاتوم و هیپوکامپ در موش های صحرایی مورد آزمایش افزایش می دهد (۱۲). همچنین تاثیر کابریگولین بر محور هیپوفیز- آدرنال در افرادی که میزان این هورمون ها بسیار بالا است مثل سندرم

کوشینگ، نیز مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است کابریگولین میزان سرمی هورمون کورتیکوتروپین را در این افراد به سطح نرمال می رساند (۱۳). سایر تحقیقات نیز نشان می دهد کابریگولین بر آدنومای ترشح کننده TSH تاثیر گذار است و احتمالاً باعث کاهش اندازه این تومورها می شود (۱۴). اثرات آنتی سایکوتیک کابریگولین نیز مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج بدست آمده نشان می دهد این دارو علائم افسردگی را در بیماران شیروفرنی کاهش می دهد (۱۵). با توجه به اینکه امروزه از داروهای آگونیست دوپامین در زمینه درمان بیماری های مختلف از جمله افسردگی، هایپرپرولاکتینمیا و پارکینسون استفاده زیادی می شود لذا بررسی تاثیر این دارو بر دستگاه های مختلف بدن ضروری است. از طرف دیگر با توجه به اینکه متابولیسم و سم زدایی داروها در کبد انجام می شود و همچنین به علت اهمیت نقش کبد در ارتباط با متابولیسم داروهای شیمیایی و سنتز پروتئین های پلاسما و استفاده روز افزون از این دارو در درمان بیماری های فوق، این تحقیق با هدف بررسی اثرات مقادیر مختلف داروی کابریگولین بر غلظت آنزیم های کبدی و پروتئین های سرم انجام گرفته است تا بتواند اطلاعات مهمی در ارتباط با اثرات این دارو بر روی فعالیت های آندوکرینی و متابولیکی بدن ارایه دهد و زمینه های افزایش حفاظت در برابر این دارو فراهم گردد و همچنین بتوان در مصرف صحیح این دارو پیش بینی ها و اقدامات لازم را انجام داد.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سرموش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده شد که از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه شد. حیوانات در ۵ گروه ۸ تایی در ۵ قفس جداگانه و در دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد قرار گرفتند. شرایط نوری به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شد. آب آشامیدنی بدون هیچ محدودیتی از آب لوله کشی شهری تامین

شد و غذای مخصوص موش که از شرکت سهامی خوراک دام و طیور پارس تهیه شده بود، به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. در این تحقیق حیوانات به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند: گروه کنترل شامل ۸ سر حیوان بود و در زمان آزمایش ماده خاصی دریافت نکردند. گروه شاهد: که به حیوانات این گروه فقط ۰/۲ میلی لیتر آب مقطر به عنوان حلال دارو به مدت ۱۴ روز تزریق شد (۱۶).

گروه های تجربی ۱، ۲ و ۳ نیز مقادیر مختلف کابریگولین با میزان حداقل، متوسط و حداکثر یعنی ۱، ۰/۵ و ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز و به صورت تزریق زیرپوستی دریافت کردند (۱۲).

از تمام حیوانات در پایان روز چهاردهم پس از بیهوشی با اتر از ناحیه بطنی قلب خونگیری به عمل آمد، نمونه های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۵۰۰۰ سانتریفیوژ شده تا سرم از لخته جدا شود، پس از جداسازی سرم از خون لخته شده به وسیله سمپلر، نمونه ها تا زمان انجام سنجش های آنزیمی در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد منجمد و نگهداری شدند. فاکتورهای کبدی با استفاده از کیت های مربوطه و به وسیله دستگاه اتوماتیک اتوآنالایزر (Technico RA-10000) ساخت آمریکا و به روش Kinetic و روش توصیه شده انجمن بین المللی شیمی بالینی و پزشکی آزمایشگاهی (IFCC)

اندازه گیری شدند (۱۷). نتایج بدست آمده از آزمایشات به وسیله آنالیزهای آماری ناپارامتری (K Independent Sample) تجزیه و تحلیل شد. مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار میانگین بین گروه های تجربی و کنترل در سطح $P < 0.05$ مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها:

غلظت آنزیم های ALT و AST در گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف دارو تغییر معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد (جدول شماره ۱). غلظت آنزیم ALP به دنبال دریافت مقادیر متوسط و حداکثر دارو $(474 \pm 53/06)$ و $(471 \pm 28/7)$ ، نسبت به گروه کنترل $(551 \pm 31/64)$ کاهش معنی داری نشان داد (جدول شماره ۱). پروتئین تام به دنبال مقادیر متوسط و حداکثر کابریگولین $(7/70 \pm 0/09)$ و $(7/71 \pm 0/11)$ بود که کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل $(8/36 \pm 0/14)$ نشان داد. همچنین نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد آلبومین که پروتئین اصلی پلاسما است در گروه های دریافت کننده مقادیر متوسط و حداکثر $(4/46 \pm 0/02)$ و $(4/6 \pm 0/05)$ نسبت به گروه کنترل $(4/71 \pm 0/08)$ کاهش معنی داری را نشان داد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: میانگین غلظت سرمی آنزیم های کبدی به دنبال دریافت مقادیر مختلف داروی کابریگولین در گروه های مورد مطالعه.

گروه های مورد آزمایش	آنزیم های کبدی	آلانین ترانس آمیناز (u/l)	آسپاراتات ترانس آمیناز (u/l)	آلکالین فسفاتاز (u/l)	آلبومین (g/dl)	پروتئین تام (g/dl)
کنترل	۹۵±۴/۷۵	۱۸۰/۳۳±۳۱/۶	۵۵۱±۳۱/۶۴	۴/۷۳±۰/۰۸	۸/۳۶±۰/۱۴	
شاهد	۹۵±۵±۲/۰۷	۱۷۹/۶۶±۳۱/۸۹	۵۳۶±۲۹/۸۵	۴/۷۱±۰/۱۶	۸/۳۰±۰/۱۰	
تجربی ۱	۹۶/۸۷±۱۸/۴	۱۸۵/۳۷±۷/۶۷	۵۳۰±۴۸/۲۴	۴/۶۶±۰/۰۲	۸/۱۶±۰/۱۵	
تجربی ۲	۹۷/۶۲±۶/۸۳	۱۸۷/۳۷±۱۱/۳۲	۴۷۱±۲۸/۷*	۴/۶±۰/۰۵*	۷/۷۱±۰/۱۱*	
تجربی ۳	۱۰۰/۲۵±۳/۵۷	۱۹۲/۲۵±۱۰/۵۱	۴۷۴±۵۳/۰۶*	۴/۴۶±۰/۰۲*	۷/۷۰±۰/۰۹*	

* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه های تجربی و کنترل است ($P < 0.05$)

تجربی ۱، حداکثر دارو (۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم)، تجربی ۲، متوسط دارو (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم)، تجربی ۳، حداکثر دارو (۱ میلی گرم/کیلوگرم)

بحث:

نتایج به دست آمده به دنبال تاثیر مقادیر مختلف کابرگولین بر غلظت آنزیم های کبدی و پروتئین های سرم نشان می دهد کابرگولین باعث کاهش معنی داری در میزان آنزیم ALP، پروتئین تام و آلبومین در گروه هایی که مقادیر متوسط و حداکثر دارو را نسبت به گروه کنترل دریافت کرده اند می شود. اختلاف معنی داری در میزان آنزیم های ALT و AST بین گروه های تجربی و کنترل مشاهده نشد. پروتئین ها مسئول انجام اعمال گوناگونی هستند. نقش آنها از تشکیل ماده انقباضی عضلات گرفته تا ساختن بعضی هورمون ها، آنزیم ها و آنتی کورها، تبدیل انرژی شیمیایی به کار و انتقال اکسیژن و هیدروژن متنوع می باشد (۱۸). همچنین آنزیم ها به عنوان کاتالیزورهای بیولوژیک کلیه واکنش های آنزیمی بدن را کنترل می کنند و به همین دلیل تغییرات کمی و کیفی در آنزیم های مختلف منعکس کننده سلامتی و بیماری هستند. در این مطالعه آنزیم های ALT و AST تغییر معنی داری نشان ندادند. مطالعات نشان می دهد آنزیم های ALT و AST زمانی به گردش خون می ریزند و میزان آنها زیاد می شود که غشای سلول های کبدی دچار آسیب شود (۱۹). کابرگولین با آلفا توکوفرول که فراوان ترین نوع ویتامین E در بدن است و خاصیت آنتی اکسیدانی دارد مقایسه شده و مشخص شده است که خاصیت آنتی اکسیدانی کابرگولین قوی تر است و در ترمیم نوروں های دوپامینی موثر است و استرس اکسیداتیو را به طور مؤثری مهار می کند (۲۰) کابرگولین همچنین گلوتاتیون را که از طریق احیای خود از اکسیده شدن بافت ها جلوگیری می کند افزایش می دهد (۱۲). همچنین مطالعات نشان می دهد دوپامین باعث افزایش خون ورید کبدی می شود و تقریباً هیچ گونه ضرری بر عملکرد کبد ندارد (۲۱). با توجه به مطالعات سایر محققین آگونیست های دوپامین از جمله بروموکریپتین خاصیت آنتی اکسیدانی و اثر مهاری بر روی فسفولیپیدهای سرمی دارد و احتمالاً علایم کبد

چرب را در غیر الکلی ها بهبود می بخشد (۲۲). بنابراین با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی دارو از تخریب هپاتوسیت ها جلوگیری به عمل می آید. ارزیابی خاصیت آنتی اکسیدانی کابرگولین در موش های صحرایی نر نژاد ویستار که با مقادیر مختلف کابرگولین تیمار شده اند نشان می دهد که این دارو سطح پراکسید پایه ای لیپید را در هیپوکامپ و استریاتوم آنها کاهش می دهد و این کاهش در موش هایی که بیشترین مقدار آن را دریافت کرده اند بارزتر است. کابرگولین آنتی لیپو پراکسیداز است و مانع پراکسیداسیون چربی ها در کبد می شود و از انباشته شدن چربی در سلول های کبدی جلوگیری می کند و لذا آنزیم های کبدی یعنی ALT و AST تغییر نمی کند (۲۳).

ALP آنزیمی است که در بسیاری از بافت ها وجود دارد و به مقدار زیاد از استخوان و کبد آزاد می شود عوامل شیمیایی و داروهای مختلف بر سطح ALP اثر دارند. داروهای مثل آنتی بیوتیک ها، متوتروکسات و... که میزان ALP را افزایش می دهند و مشتقات آرسنیک، سیانیدها و آگزالات ها باعث کاهش این آنزیم می شوند بیماری هایی از قبیل هیپرتیروئیدیسم، سندرم شیر-قلیاء، هیپوفسفاتی و اسکوروژی باعث کاهش ALP می شوند. همچنین سوء جذب (کمبود پروتئین، کمبود منیزم یا هر دو) باعث کاهش ALP می شود بررسی محققین نشان می دهد داروی های هم خانواده کابرگولین توانایی ضد چاقی دارند و در رت های چاق باعث کاهش جذب غذا می شوند (۲۲). همچنین در موش هایی که هپاتکتومی شده اند و با فاکتور نکروز توموری درمان شده اند جذب غذایی کاهش یافته و باعث کاهش آنزیم های کبدی می شود (۲۴). با توجه به اینکه یکی از علل کاهش میزان ALP کمبود پروتئین ها و ویتامین هاست. احتمالاً کابرگولین جذب غذا را کاهش می دهد و به دنبال آن میزان آنزیم ALP کاهش می یابد.

می شود. بدنبال افزایش سروتونین انسولین کاهش می یابد (۲۸) و در نتیجه باعث کاهش پروتئین ها می شود. کاهش آنزیم ALP و غلظت سرمی آلومین و پروتئین تام در مقادیر متوسط و حداکثر در مقایسه با گروه کنترل احتمالاً در نتیجه اثری است که این دارو بر کاهش جذب غذا دارد.

نتیجه گیری:

عدم تغییرات معنی دار در سطح AST و ALT به عنوان شاخص های اصلی عملکرد کبدی می توان نتیجه گرفت داروی کابرگولین به عنوان یک آگونیست دوپامینی با مقادیر استفاده شده فاقد اثرات مخرب بر پارانشیم کبدی است، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله ازجناب آقای مهندس متقی مدیر عامل شرکت ایران هورمون که در تهیه دارو مساعدت فرمودند و آقای دکتر محمدرضا کاظمی که در انجام آنالیز آماری نتایج و ترسیم گراف های کامپیوتری ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند تشکر و قدردانی می شود.

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق غلظت سرمی آلومین و پروتئین توتال در مقادیر متوسط و حداکثر کاهش نشان داده است. آلومین پروتئین اصلی پلاسما است و در کبد ساخته می شود غلظت پایین آلومین سرم دلالت بر این دارد که کبد نمی تواند به مقدار کافی آلومین سنتز کند. همچنین مطالعات نشان می دهد سطح سرمی آلومین وابسته به تعدادی از فاکتورهای دیگر شامل وضعیت تغذیه، کاتابولیسم، فاکتورهای هورمونی و کاهش ادرار است کاهش میزان این پروتئین ممکن است در اثر کاهش پروتئین در جیره غذایی، نشت پروتئین و کاهش جذب اسید آمینه و اختلالات کبدی بوجود آید. مطالعات نشان می دهد بروموکریپتین باعث مهار نوروپپتید Y می شود. نوروپپتید Y فاکتوری است که در هیپوتالاموس ساخته می شود و بر میزان جذب غذا اثر دارد زمانی که مهار شود جذب غذا را کم می کند (۲۵). احتمالاً کابرگولین نیز جذب غذا را کم می کند و در نتیجه جذب پروتئین ها نیز کاهش می یابد. داروی کابرگولین آگونیست سروتونرژیک نیز است (۲۶) و عمل خود را بیشتر از طریق تحریک گیرنده D_2 اعمال می کند (۲۷) این دارو بر گیرنده های α_1 ، α_2 آدرنرژیک و $5-HT_1$ ، $5-HT_2$ سروتونین نیز اثرگذار است. باعث افزایش سروتونین

منابع:

1. Schiff PL. Ergot and its alkaloids. Am J Pharm Educ. 2006 Oct; 70(5): 98.
2. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. Expert Opin Pharmacother. 2000 Mar; 1(3): 555-74.
3. Keogh MA, Wittert GA. Effect of cabergoline on thyroid function in hyperprolactinaemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov; 57(5): 699.
4. Robert Y, Osamura Hanako K, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. Histochem Cell Biol. 2008 Sep; 130(3): 495-507.
5. Martindale W, Sweetman SC. The complete drug reference. 34th ed. England: London Pharmaceutical Press. 2005; p: 1196-204.
6. Miyagi M, Itoh F, Taya F, Arai N, Isaji M, Kojima M, et al. Dopamine receptor affinities in vitro and stereotypic activities in vivo of cabergoline in rats. Biol Pharm Bull. 1996 Sep; 19(9): 1210-3.
7. Porter MC, Appiah-Kubf LS, Chaudhuri KR. Treatment of parkinsons disease and restless legs syndrome with cabergoline a long acting dopamine agonist. Int J Clin Pract. 2002 Jul-Aug; 56(6): 468-74.

8. Leese G, Jeffreys R, Vora J. Effect of cabergoline in a pituitary adenoma secreting follicle-stimulating hormone. *PGMJ*; 1997; 73: 507-8.
9. Negishi H, Koide SS. Prevention and termination of pregnancy in rat by cabergoline a dopamine agonist. *J Repord Fertil*. 1997 Jan; 109(1): 103-7.
10. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinemia males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar; 64(3): 307-13.
11. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan; 356(1): 39-46.
12. Micale V, Incognito T, Ignoto A, Rampello L, Sparta M, Drago F. Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr; 16(3): 195-203.
13. Pivonello R, Ferone D, Steven WJ, Annamaria Colao L. Cabergoline plus lanreotide for ectopic cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(23): 2457-8.
14. Mouton F, Faivre-Defrance F, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Soto-Ares G, Defoort-Dhellemmes S, et al. TSH-secreting adenoma improved with cabergoline. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008; 69(3): 244-8.
15. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hops Psychiatry*. 2008; 30(4): 378-80.
16. Kitaichi Y, Inoue T, Izumi T, Nakagawa S, Tanaka, Masui T, et al. Effect of co-administration of a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor and a dopamine agonist on extracellular monoamine concentrations in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008; 584(2-3): 285-90.
17. IFCC/AACC. Standard method for ALP. *Clin Chem*. 1983; 79: 751-3.
18. Anthea M, Hopkins J, McLaughlin CW, Johnson S, Quon Warner M, LaHart D, et al. Human biology and health. New Jersey: Prentice Hall. 1993; p: 143-7.
19. Daniel S, Marshal M. Evaluation of abnormal liver enzyme result in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000 Apr; 342(17): 11266-271.
20. Yoshida T, Tanaka M, Suzuki Y, Sohmiya M, Okamoto K. Antioxidant properties of cabergoline: inhibition of brain auto-oxidation and superoxide anion production of microglial cells in rats. *Neurosci Lett*. 2002 Sep; 330(1): 1-4.
21. Mitchell IM, FRCS, Pollock JC, FRCS, Jamieson MP. Effects of dopamine on liver blood flow in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 1741-4.
22. Davis LM, Pei Z, Trush MA, Cheskin LJ, Contoreggi C, McCullough K, et al. Bromocriptine reduces steatosis in obese rodent models. *J Hepatol*. 2006; 45(3): 439-44.
23. Finotti N, Castagna L, Moretti A, Marzatico F. Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacol Res*. 2000 Oct; 42(4): 287-91.
24. Walid G, Yasmineh H, Stephen Beyer, Janelle I. Caspers and athanasios theologides: effect of food intake on the activity of liver enzymes in partially hepatectomized rats treated with tumor necrosis factor. *Biochem Pharmacol*. 1995 Oct; 50(8): 1309-12.
25. Crowley WR, Ramoz G, Torto R, Keefe KA, Wang JJ, Kalra SP. Neuroendocrine actions and regulation of hypothalamic neuropeptide Y during lactation. *Peptides*. 2007 Feb; 28(2): 447-52.
26. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, De Ceuninck F, Boutin JA, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor: agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303: 805-14.
27. Geigera BM, Haburcaka M, Avenab NM, Moyerc MC, Hoebelc BG, Pothosa EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*. 2009; 159(4): 1193-9.
28. Moberg UK, Ahlenius S, Alster P, Hillegaart V. Effects of serotonin and dopamine agonist on levels of glucose, insulin and glucose in the rat. *Neuro Endocrinology*. 1999; 63(3): 269-74.

Received: 1/Dec/2009

Accepted: 13/June/2010

The effect of cabergoline on level of liver enzymes and serum proteins in adult male rat

Mokhtari M (PhD)^{*1}, Shariatie M (PhD)^{**}, Azarnoush Zh (MSc)^{***}

Associate professor, Biology Dept., Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran, **Assistant professor, Biology Dept., Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran, *Biology Dept., Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran.*

Background and aim: The liver has an important role in the metabolism of chemical drugs and plasma protein synthesis. Cabergoline is used in the treatment of hyperprolactinemia and parkinson disease and some of other disorders. This study aimed to find the effect of cabergoline on the liver enzymes and serum proteins.

Methods: In this experimental study 40 adult male Wistar rats were divided in to five equal groups. The drug was subcutaneously injected for 14 days. The experimental groups received 0.1, 0.5 and 1 mg/kg respectively. The control group had no drug and the last group received distilled water. At the end, blood samples were taken from all subjects and liver enzymes, ALT (Alanine Transaminase), AST (Aspartate Transaminase), ALP (Alkaline Phosphatase), Albumin and total protein were determined by outoanalyzer in order to evaluate the liver function. The results were analyzed by non-parametric (K Independent Sample) tests.

Results: No significant differences were observed in the level of ALT and AST enzymes between cases and control groups. The level of ALP in case groups (471 ± 28.7 , 474 ± 53.06) showed a significant decrease compared to the control group (551 ± 31.64). Total protein showed a significant decrease in the groups who received medium and maximum doses of cabergoline (7.71 ± 0.11 and 7.70 ± 0.09 compared to 8.36 ± 0.14). Albumin showed a significant decrease in the groups who received medium and maximum doses of cabergoline (4.6 ± 0.05 and 4.46 ± 0.02 compared to 4.71 ± 0.08 in control group).

Conclusion: As there was no significant difference in the level of AST and ALT as the main indicators of liver function, it could be concluded that cabergoline as a dopamine antagonist has no side effects on the liver parenchymal cells, but more study seems to be needed.

Keywords: Alanine transamines (ALT), Aspartate transaminase (AST), Alkaline phosphatase (ALP), Cabergoline, Protein, Rat.

¹ **Corresponding author:**
Biology Dept., Islamic Azad
University, Kazerun Branch,
Kazerun, Iran,
Tel:
0721-2243930
E-mail:
mokhtar_mokhtary@yahoo.com